

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 novembre 2012

DYSPORT 300 UNITES SPEYWOOD, poudre pour solution injectable

Flacon, boîte de 1 (CIP : 34009 577 649 0 6)

DYSPORT 500 UNITES SPEYWOOD, poudre pour solution injectable

Flacon, boîte de 1 (CIP : 34009 558 105 9 9)

Laboratoire IPSEN PHARMA

DCI	toxine botulinique de type A
Code ATC (2011)	M03AX01 (Myorelaxant à action périphérique)
Motif de l'examen	Inscription dans une nouvelle indication
Liste concernée	<input checked="" type="checkbox"/> Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	<p>« Adulte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Blépharospasme. - Spasme hémifacial. - Torticolis spasmodique. - Traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs. <p>Enfant à partir de 2 ans :</p> <p><u>Ancienne indication</u> (comprise dans la nouvelle indication) : traitement de la déformation dynamique du pied en équin chez les enfants présentant une spasticité due à une infirmité motrice cérébrale.</p> <p><u>Nouvelle indication</u> : traitement symptomatique local de la spasticité des membres inférieurs. Ce traitement médicamenteux doit être inclus dans une prise en charge globale multidisciplinaire (associant neurologue, pédiatre, médecin de médecine physique et de réadaptation, chirurgien orthopédiste...). »</p>

SMR	Important
ASMR	Sur la base des données disponibles, DYSPORT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR inexistante, V) par rapport à BOTOX dans le traitement symptomatique local de la spasticité des membres inférieurs chez l'enfant à partir de 2 ans.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 1ère intention de la spasticité localisée ou multifocales (accord professionnel)
Recommandations	Avis favorable à l'inscription aux collectivités.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales (procédure d'octroi nationale) : - 11 octobre 1993 : DYSPORT 500 - 30 juillet 2010 : DYSPORT 300 Rectificatif AMM du 13 février 2012 (extension indication)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier L'administration de toxine botulinique DYSPORT nécessite la réalisation d'un acte thérapeutique <u>en cours d'inscription</u> à la Classification Commune des actes Médicaux (CCAM)

Classification ATC	2011 M Muscle et squelette M03 Myorelaxants M03A Myorelaxants à action périphérique M03AX Autres relaxants à action périphérique M03AX01 toxine botulique
--------------------	---

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics pour les spécialités DYSPORT 500 Unités Speywood et DYSPORT 300 Unités Speywood en poudre pour solution injectable suite à l'obtention d'une extension d'indication au traitement **de la spasticité de l'ensemble des membres inférieurs chez l'enfant à partir de 2 ans**. L'indication de ces spécialités était prédominamment limitée au traitement de "la déformation dynamique du pied en équin due à une infirmité motrice cérébrale".

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Adulte :

- Blépharospasme.
- Spasme hémifacial.
- Torticolis spasmodique.
- Traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs.

Enfant à partir de 2 ans :

Ancienne indication (comprise dans la nouvelle indication) : traitement de la déformation dynamique du pied en équin chez les enfants présentant une spasticité due à une infirmité motrice cérébrale.

Nouvelle indication : traitement symptomatique local de la spasticité des membres inférieurs.

Ce traitement médicamenteux doit être inclus dans une prise en charge globale multidisciplinaire (associant neurologue, pédiatre, médecin de médecine physique et de réadaptation, chirurgien orthopédiste...).

NB. DYSPOORT doit être administré par des médecins ayant déjà une bonne expérience de l'utilisation de la toxine dans ces indications. »

04 POSOLOGIE

« Recommandations générales :

- Les doses recommandées de DYSPOORT ne sont pas interchangeables avec les autres préparations de toxines botuliniques A. Elles sont exprimées en unités Speywood.
- Intervalle minimal entre deux injections : la présence d'anticorps dirigés contre la toxine botulinique de type A peut réduire l'efficacité du traitement par DYSPOORT. En conséquence, par mesure de prudence, un intervalle minimal de temps entre 2 séances d'injection doit être respecté : 3 mois dans le traitement symptomatique local de la spasticité des membres inférieurs chez l'enfant à partir de 2 ans.

Traitement symptomatique local de la spasticité des membres inférieurs (chez l'enfant à partir de 2 ans) :

Posologie et mode d'administration :

Le traitement doit être adapté en fonction de l'état clinique de chaque patient.

Chez les enfants recevant une injection du produit pour la première fois, il conviendra d'être prudent, la dose initiale ne devant pas dépasser 10 unités/kg en cas d'injections unilatérales, et 20 unités/kg en cas d'injections bilatérales (sans dépasser une dose totale de 1000 unités/patient). La dose doit être répartie entre les différents muscles spastiques du membre inférieur (par exemple, les muscles du mollet, les ischiojambiers ou les adducteurs de la hanche).

En cas d'injection des seuls muscles jumeaux, la posologie initiale recommandée est de 5 unités/kg de poids, dans chacun des deux chefs musculaires du muscle gastrocnemius (jumeaux).

La posologie exacte et le nombre de sites d'injections doivent être adaptés à chaque individu d'après la taille, le nombre et l'emplacement des muscles impliqués, la sévérité de la spasticité et la présence d'une faiblesse musculaire localisée.

La posologie devra être réduite chez les enfants :

- présentant des comorbidités associées notamment celles avec troubles de déglutition ou respiratoire préexistant ;
- dont les muscles à traiter sont peu développés ;
- qui nécessitent une injection multisite ;
- qui bénéficient d'injections sous anesthésie générale.

Dans tous les cas, lors du choix de la dose, une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque devra être envisagée, afin de réduire le risque d'effets indésirables notamment le risque de diffusion de la toxine à distance du site d'administration (cf. Mises en garde et Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Lors des séances suivantes, la dose utilisée devra être adaptée avec une extrême précaution, en fonction de la réponse au traitement précédent sans dépasser 15 unités/kg en cas d'injections unilatérales, et jusqu'à une dose totale maximale de 30 unités/kg en cas d'injections bilatérales (sans dépasser 1000 unités par patient).

La dose totale administrée au cours d'une séance d'injections ne doit jamais dépasser 1 000 unités ou 30 unités/kg (la plus faible de ces 2 doses).

L'amélioration clinique survient généralement au cours des deux semaines qui suivent la séance d'injections. Les séances d'injection doivent être répétées en fonction de la durée de l'effet clinique. Elles seront toujours espacées d'au moins 3 mois.

Mode d'administration :

L'administration s'effectue par voie IM en 1 ou 2 points d'injection par muscle du membre inférieur spastique. Le guidage électromyographique doit être utilisé pour repérer les muscles les plus actifs. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La spasticité musculaire est une augmentation de la réponse de contraction à l'étirement et un accroissement pathologique du tonus musculaire (hypertonie) dû à l'hyperactivité des fibres afférentes. Elle peut être à l'origine de douleurs et de spasmes et provoquer une impotence fonctionnelle des membres supérieurs ou inférieurs.

Les causes de la spasticité sont les atteintes du système nerveux central de type vasculaire, traumatique, infectieux ou dégénératif. Il existe une association fréquente entre spasticité et douleur neuropathique centrale.

La spasticité a souvent un retentissement péjoratif sur la motricité et l'appareil locomoteur, mais elle peut ne pas être gênante ou même être utile. Tout malade spastique ne nécessite pas systématiquement de traitement.

La spasticité doit être analysée en tant que symptôme par une démarche identique quelle que soit son étiologie. Une éventuelle cause aggravante, stimulus nociceptif, doit être recherchée.

L'infirmité motrice cérébrale (IMC) est la cause de handicap moteur le plus fréquent chez l'enfant.

Description de la stratégie thérapeutique avec l'objectif d'en dégager le besoin et sa couverture.

L'objectif thérapeutique recherché est d'induire une diminution localisée de l'activité musculaire afin d'améliorer le fonctionnement moteur, de réduire le handicap et la gêne fonctionnelle, induits par la spasticité. Lorsqu'il est justifié, le traitement médicamenteux doit toujours être associé à la kinésithérapie. Les traitements de première intention s'envisagent selon le caractère localisé ou diffus de la spasticité et selon l'étiologie.

Traitements médicamenteux de la spasticité chez l'enfant¹ :

La toxine botulinique A intramusculaire peut être utilisée en traitement de première intention de la spasticité localisée ou multifocales.

En traitement per os, seul le baclofène a l'AMM (à partir de 6 ans). Toutefois, les données ne permettent pas d'en recommander l'utilisation. Le diazépam est fréquemment utilisé malgré l'absence d'AMM dans cette indication. Compte-tenu de son effet sédatif, il doit être utilisé avec prudence et sur une courte durée (Accord professionnel).

Le baclofène intrathécal est efficace dans la spasticité. Il est principalement recommandé chez les blessés médullaires et dans la sclérose en plaques (Grade A) chez des patients dont la spasticité des membres inférieurs présente une large distribution diffusant parfois au tronc (Grade A).

L'alcool et le phénol ne représentent pas le traitement local de première intention sauf dans certains cas de spasticité particulièrement diffuse et gênante où ils peuvent parfois être utilisés en complément d'un autre traitement local (toxine botulinique) (Accord professionnel). Chez l'enfant de moins de 10 ans, leur utilisation doit être faite avec une prudence extrême.

¹ Recommandations de bonne pratique – Traitements médicamenteux de la spasticité – Afssaps, juin 2009 (mise à jour février 2011)

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Le(s) comparateur(s) cliniquement pertinent(s) du médicament évalué concerne(nt) les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse (dispositifs médicaux, actes ...) disponibles au même stade de la stratégie thérapeutique et destinés à la même population, à la date de l'évaluation.

Selon le contexte, la voie, le rythme d'administration, la galénique, le conditionnement, l'appartenance à une même classe pharmacothérapeutique ... peuvent être intégrés à la notion de comparateur cliniquement pertinent.

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Classe pharmacothérapeutique identique Oui non (préciser)	Indication similaire	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
BOTOX 50, 100 et 200 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable (toxine botulinique de type A) <i>Laboratoire ALLERGAN</i>	oui	Adultes et enfants de 2 ans et plus : Traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs.	13 janvier 2010	important	ASMR mineure (niveau IV) en termes d'efficacité dans la prise en charge de la spasticité des membres supérieurs et/ou inférieurs	Oui

Les autres spécialités à base de toxine botulinique de type A (XEOMIN 100 UNITES DL50, poudre pour solution injectable) et de type B (NEUROBLOC, solution injectable à 5 000 UI/mL) ne sont pas indiquées dans le traitement symptomatique local de la spasticité des membres inférieurs chez l'enfant à partir de 2 ans. Elles ne représentent donc pas de comparateurs pertinents à DYSPORT.

D'autres myorelaxants sont utilisés¹ chez l'enfant dans certaines formes de spasticité des membres inférieurs. Ils sont signalés à titre informatif dans la mesure où ils ne représentent pas des comparateurs pertinents à DYSPORT. Ce sont :

Par voie orale :

- LIORESAL (baclofène, Novartis Pharma SAS) par voie orale (10 mg/comprimé).

Il est indiqué chez l'enfant âgé de plus de 6 ans (enfants de plus de 33 kg) dans le traitement :

- Contractures spastiques de la sclérose en plaques.
- Contractures spastiques des affections médullaires (d'étiologie infectieuse, dégénérative, traumatique, néoplasique).
- Contractures spastiques d'origine cérébrale.

Néanmoins, « Les données ne permettent pas d'en recommander l'utilisation. »

- « Le diazépam est fréquemment utilisé dans cette indication malgré l'absence d'AMM.

Il peut être recommandé (grade B) mais son effet GABA-ergique doit amener à une prudence et une utilisation de courte durée (accord professionnel). »

Par voie intrathécale :

- LIORESAL (baclofène) en solution injectable est indiqué par voie intrathécale dans le traitement symptomatique de la spasticité chronique sévère d'origine médullaire ou secondaire à une infirmité motrice d'origine cérébrale de l'enfant ou de l'adulte. Il est réservé aux spasticités gênant les

postures, le nursing, le repos ; interférant avec l'autonomie voire la marche ; responsable de douleurs (Accord professionnel). Un effet favorable sur l'hyperréflexie autonome peut être attendu chez le blessé médullaire.

06.2 Autres technologies de santé

Traitements à usage local :

Alcool à 50%, phénol à 5% (usage hors AMM) mais ils ne représentent pas le traitement local de 1ère intention sauf dans certains cas de spasticité particulièrement diffuse et gênante où ils peuvent parfois être utilisés en complément d'un autre traitement local (toxine botulinique) (Accord professionnel).

Chez l'enfant, il est conseillé une prudence extrême en dessous de 10 ans mais ces traitements peuvent être utilisés, uniquement au contact du nerf, sur le nerf obturateur spécialement, en privilégiant les indications trophiques et de confort (Accord professionnel).

Traitements non médicamenteux :

- Chirurgie de la spasticité (rhizotomie postérieure, neurotomies sélectives, chirurgie musculotendineuse ou ostéo-articulaire),
- Rééducation : kinésithérapie, ergothérapie, physiothérapie.

Conclusion

Parmi les comparateurs médicamenteux cités ci-dessus, seul BOTOX² qui est aussi de la toxine botulinique A, est un comparateur pertinent car disponible au même stade de la stratégie thérapeutique et destiné à la même population.

Les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses. Il existe un besoin thérapeutique.

² Avis de la Commission de la Transparence BOTOX du 13/01/2010

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

Dans les pays de l'Union européenne, DYSPORT a le statut de médicament hospitalier ; il est indiqué (notamment) dans le traitement de la spasticité du membre inférieur de l'enfant (déformation dynamique du pied en équin) due à une infirmité motrice cérébrale.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni une étude dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de la toxine botulinique A (DYSPORT) dans le traitement de la spasticité des membres inférieurs : l'étude pivot A-94-52120-094 (094) dont l'objectif principal était de comparer l'efficacité d'une injection de DYSPORT à celle d'un placebo dans le traitement de la spasticité des muscles adducteurs du membre inférieur chez 61 enfants atteints de paralysie cérébrale. Le laboratoire a également déposé les résultats de deux études observationnelles et non comparatives dont l'objectif était d'évaluer l'effet du traitement par DYSPORT sur les muscles spastiques des membres inférieurs chez l'enfant (Etudes 047 et observatoire BOTULOSCOPE).

Il n'y a pas d'étude ayant comparé DYSPORT à BOTOX en termes d'efficacité ou de tolérance dans cette situation clinique.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude 094

Méthodologie : étude de phase II, comparative DYSPORT versus placebo, randomisée, chez 61 enfants atteints de paralysie cérébrale, suivis pendant 12 semaines.

Critères d'inclusion : enfants âgés de 18 mois à 10 ans atteints de paralysie cérébrale avec une spasticité bilatérale des muscles adducteurs et un index de migration de Reimers (RMI)³ < 50%.

Traitement :

- une injection de DYSPORT 30 U/kg (solution à 250 U Speywood/mL) injecté pour les 2/3 dans les muscles adducteurs et pour 1/3 dans les ischiojambiers (2 injections au plus par muscle avec une dose maximale par groupe musculaire de 1 500 U), n=33.
- placebo, n=28.

Critères principaux :

- distance genou-genou à vitesse rapide (fast stretch Inter Medial Condylar – IMC)
- amplitude des mouvements de hanche (abduction/adduction mesurée par goniométrie - ROM).

Critères secondaires : parmi eux ceux portant sur des critères fonctionnels :

- tonus musculaire évalué par l'échelle d'Ashworth modifiée (MAS),
- fonction motrice évaluée par les échelles GMFM, PEDI et PRS.

³ Les subluxations et les luxations de la hanche sont appréciées par l'index de migration de Reimers qui correspond au pourcentage de découverte de la tête fémorale. Il est défini par le rapport entre la largeur de la tête fémorale dépassant latéralement la ligne de Perkins et sa largeur totale mesurée en millimètres. La hanche est considérée comme subluxée pour un pourcentage $\geq 33\%$, la luxation est établie pour un index de Reimers $> 90\%$ ou s'il n'y a plus de contact entre la tête fémorale et le cotyle.

- atteinte des objectifs thérapeutiques définis avec le patient avant traitement (échelle GAS).
- douleur.

Les mesures de ces critères ont été faites à la 4ème et à la 12ème semaines après l'injection.

Résultats :

Caractéristiques des enfants inclus :

L'âge médian à l'inclusion des enfants a été de 5,9 ans. Il y a eu moins d'enfants de sexe féminin dans le groupe DYSPORT (33,0 %) que dans le groupe placebo (50,0%). Deux tiers (2/3) des enfants (65,6%) avaient une tétraparésie spastique des membres inférieurs. La sévérité du handicap a été cotée à un niveau \geq III à l'échelle GMFCS⁴ chez 85,2% des patients inclus. Une altération des fonctions cognitives a été rapportée chez 68,9% des patients. Le handicap mental a été évalué de gravité modéré à sévère pour 43% des enfants. Plus de la moitié des enfants (57,6%) requéraient une aide pour marcher.

La dose injectée de DYSPORT a été comprise entre 22,9 U/Kg et 32,7 U/Kg (médiane à 30,0 U/Kg)

Résultats sur les critères principaux de jugement :

Une différence de 4,7 cm de la distance genou-genou en mouvement (IC 95% : [2,2; 7,1]), $p < 0,001$ en faveur du groupe DYSPORT par rapport au placebo a été observée après 4 semaines. L'amélioration de ce critère a été de 3,2 cm sous DYSPORT par rapport au placebo à la 12ème semaine (IC 95% : [0,9; 5,4], $p = 0,008$) (cf. tableau 1).

Tableau 1 : Evaluation de la distance genou-genou en mouvement dans la population ITT

Visite	Moyenne +/- Écart type par rapport à l'inclusion (cm)		Valeur de p
	DYSPORT (N=31)	Placebo (N=27)	
Semaine 4	6,4 ± 5,8	1,9 ± 3,5	< 0,001
Semaine 12	3,4 ± 4,9	0,4 ± 4,4	0,008

Une amélioration de l'amplitude des mouvements de hanche (abduction/adduction) par goniométrie à la 4ème semaine a été observée dans le groupe DYSPORT par rapport au groupe placebo. La différence observée en faveur de DYSPORT a été de 6° (IC 95% [0,2° ; 11,2°], $p = 0,04$). Aucune différence n'a été observée à la 12ème semaine (cf. tableau 2).

Tableau 2 : Evaluation de l'amplitude des mouvements de hanche dans la population ITT

Visite	Moyenne +/- Écart type par rapport à l'inclusion (°)		Valeur de p
	DYSPORT (N=32)	Placebo (N=26)	
Semaine 4	4,8 ± 12,4	0,5 ± 12,1	0,04
Semaine 12	1,9 ± 11,1	2,0 ± 10,2	0,68 (NS)

⁴ L'échelle GMFCS (Gross Motor Function Classification Scale) évalue la gravité physique selon cinq stades de gravité croissante.

Résultats sur les critères secondaires :

- Evaluation du tonus musculaire par l'échelle d'Ashworth modifiée (MAS), cf. tableau 3 :

Tableau 3 : évaluation du tonus musculaire évalué par l'échelle MA dans la population ITT

Visite	Muscle	Estimation de l'effet du traitement (IC 95 %)		Valeur du p
		DYSPORT (N=32)	Placebo (N=26)	
Semaine 4	Adducteurs	1,1 (0,3, 1,8)		0,008
	Ischio-jambiers	s/o ^a		
Semaine 12	Adducteurs	0,3 (-0,4, 1,1)		0,38 (NS)
	Ischio-jambiers	1,2 (0,4, 2,0)		

^a Estimation impossible en Semaine 4.

La réduction de la spasticité a été plus importante avec DYSPORT qu'avec placebo pour les muscles adducteurs seulement à la semaine 4.

- Evaluation de la fonction motrice par l'échelle GMFM⁵ : aucune différence en termes d'amélioration de la fonction motrice n'a été mise en évidence entre DYSPORT et placebo.

- Evaluation de l'atteinte des objectifs (échelle GAS) :

Tableau 4 : Evaluation par l'investigateur de l'amélioration des objectifs thérapeutiques de l'échelle GAS dans l'étude 094 dans la population ITT

Visite	Pourcentage de patients pour lesquels aucune amélioration des objectifs thérapeutiques n'est constatée par l'investigateur		Valeur du p
	DYSPORT (N=32)	Placebo (N=26)	
Semaine 4	38,7 %	61,5 %	0,10 (NS)
Semaine 12	37,5 %	57,7 %	0,08

Tableau 5 : Evaluation par les parents de l'amélioration des objectifs thérapeutiques de l'échelle GAS dans l'étude 094 dans la population ITT

Visite	Pourcentage de patients pour lesquels aucune amélioration des objectifs thérapeutiques n'est constatée par les parents		Valeur du p
	DYSPORT (N=32)	Placebo (N=26)	
Semaine 4	41,9 %	61,5 %	0,13
Semaine 12	43,8 %	61,5 %	0,11 (NS)

⁵ Le GMFM est une échelle standardisée observationnelle mesurant les changements de la fonction motrice grossière chez les jeunes enfants atteints de paralysie cérébrale. Il est constitué de 88 items utilisés pour évaluer les activités de la fonction motrice en 5 dimensions.

- Evaluation de la douleur :

Tableau 6 : Évolution par rapport à la Baseline du score moyen obtenu sur les 6 items de l'échelle d'évaluation de la douleur dans l'étude 094 dans la population ITT

Visite	Moyenne +/- Écart type par rapport à la valeur initiale du score moyen de la douleur obtenu sur les 6 items		Valeur du p
	DYSPORT (N=32)	Placebo (N=26)	
Semaine 4	-0.3 ± 0,8	0,0 ± 0,7	0,19 (NS)
Semaine 12	-0.3 ± 1,2	-0,1 ± 0,8	0,18 (NS)

- Evaluation du quotidien de l'enfant via un questionnaire complété par les parents.

Tableau 7 : Évolution par rapport à la Baseline du score moyen résultant des 11 items du questionnaire dans l'étude 094 dans la population ITT

Visite	Moyenne +/- Écart type par rapport à la valeur initiale du score moyen obtenu sur les 11 items		Valeur du p
	DYSPORT (N=32)	Placebo (N=26)	
Semaine 4	-0.2 ± 0,3	-0,1 ± 0,4	0,08
Semaine 12	-0.2 ± 0,5	-0,1 ± 0,4	0,21 (NS)

8.1.2 Etude observationnelle 047

Objectifs de l'étude : évaluer l'efficacité et la tolérance de DYSPORT dans le traitement de la spasticité chez l'enfant.

Méthodologie de l'étude : étude de phase II rétrospective, non comparative, ayant porté sur l'analyse de dossiers patients. Elle a été réalisée entre 1990 et 1999 en Allemagne, République Tchèque, Italie, Slovaquie et Royaume Uni.

Critères d'inclusion : enfants préalablement traités (majoritairement par DYSPORT) pour la spasticité d'un ou plusieurs groupes musculaires (muscles du membre inférieur en majorité).

Critère principal de jugement : réponse globale au traitement évaluée par une échelle à 4 items :

- « Bonne » : réponse au traitement avec bénéfice fonctionnel
- « Minimale » : réponse au traitement sans observation de bénéfice fonctionnel
- « Absente » : pas de réponse observée
- « Négative » : réponse au traitement avec effet délétère pour le patient.

Ont été également évalués l'impact de l'âge, de la dose injectée et de l'injection d'un seul ou plusieurs groupes musculaires sur la réponse globale au traitement.

Parmi les critères secondaires :

- durée de la réponse au traitement,
- réalisation d'objectifs fonctionnels : amélioration de la posture, réalisation de gestes d'hygiène/toilette, amélioration de la distance de marche, amélioration de la tolérance du port

d'orthèses, soulagement de la douleur...). Ces objectifs ont été fixés par le patient et le thérapeute. Ils sont rattachés à un groupe musculaire. Plusieurs catégories d'objectifs fonctionnels ont été créées, dépendantes pour chacune d'un groupe musculaire. Avec notamment :

- Objectifs fonctionnels liés aux muscles adducteurs de la hanche (par exemple : amélioration de la marche « en ciseaux », ralentissement de la migration de la hanche, soulagement de la douleur, amélioration de la posture « assise », amélioration des actes d'hygiène intime/toilette, amélioration de la tolérance du port d'orthèses)
- Objectifs fonctionnels liés aux muscles fléchisseurs de la hanche (par exemple : amélioration de la mobilité, de la posture, soulagement de la douleur, amélioration des actes d'hygiène intime/toilette, amélioration de la tolérance du port d'orthèses).
- Objectifs fonctionnels liés aux ischio-jambiers (par exemple : réduction de l'énergie mobilisée pour la marche, augmentation de l'amplitude d'une enjambée, soulagement de la douleur, amélioration de la posture).

Résultats :

Effectifs : sur les 768 patients sélectionnés, 758 ont été inclus dans l'analyse. Ils ont reçu au total 1 594 injections de DYSPORT.

Critère principal : la réponse globale au traitement a été considérée comme « bonne » dans 82% des cas. La proportion de « bonne » réponse au traitement est dépendante de l'âge de l'enfant (elle a diminué avec l'augmentation de l'âge) et de la dose injectée (elle a été plus importante lorsque la dose injectée est comprise entre 250 et 750 U ou supérieure à 20 – 30 U/kg) ainsi que du nombre de groupes musculaires injectés.

Critères secondaires :

- Durée moyenne de l'effet du traitement : elle a été de 19 semaines (min : 2 semaines ; max : 100 semaines). Elle a été plus longue chez les patients tétraplégiques (27 semaines) que chez les patients diplégiques (16 semaines) et hémiplégiques (14 semaines).
- Critères secondaires fonctionnels : tous patients confondus, 5 504 objectifs fonctionnels ont été fixés : 145 (3%) des objectifs prédéfinis ont été pleinement atteints, 2 270 (44%) ont été modérément atteints, 2 558 (50%) ont fait l'objet d'une atteinte qualifiée de détectable et 131 (3%) n'ont pas été atteints (aucune amélioration par rapport à l'inclusion). Parmi les 5 504 objectifs fonctionnels fixés, 1 100 ont concerné des patients atteints de spasticité des muscles adducteurs de la hanche, 1 518 des patients atteints de spasticité des muscles ischiojambiers et 670 des patients atteints de spasticité des muscles fléchisseurs de la hanche.

Les principaux résultats sur ces trois catégories d'objectifs sont présentés ci-dessous :

Tableau 8 : objectifs fonctionnels des patients atteints de spasticité dans l'étude 047

	Objectifs prédéfinis sur les adducteurs de la hanche	Objectifs prédéfinis sur les ischio-jambiers	Objectifs prédéfinis sur les muscles fléchisseurs de la hanche
Total (n)	1 100	1 518	670
Résultat « Modéré », n (%)	507 (50)	672 (47)	217 (33)
Résultat « Détectable », n (%)	445 (44)	695 (49)	449 (67)

Les résultats fonctionnels liés à une spasticité selon le groupe musculaire ont été les suivants :

- Muscles adducteurs de la hanche : les objectifs fonctionnels les plus fréquemment fixés étaient l'amélioration de la position assise (29%), de la démarche en ciseaux (22%), de la toilette et de l'hygiène intime (20%) et le ralentissement du glissement de la hanche (17%). L'atteinte de ces objectifs a été jugée « modérée » ou « totalement atteinte » dans respectivement 48%, 53%, 47% et 68% des cas.

Les patients ayant eu ces objectifs étaient majoritairement tétraplégique ou diplégiques.

- Muscles ischio-jambiers : les objectifs fonctionnels les plus fréquemment fixés étaient l'amélioration de la posture (29%) et la diminution de la position en flexion du genou (22%). L'atteinte de ces objectifs a été jugée « modérée » ou « totalement atteinte » dans 46% et 52% des cas respectivement. Les patients ayant retenu ces objectifs étaient majoritairement tétraplégiques ou diplégiques.

- Muscles fléchisseurs de la hanche : les objectifs fonctionnels les plus fréquemment fixés étaient l'amélioration de la posture (44%) et l'amélioration de la mobilité (42%). L'atteinte des objectifs a été jugée « modérée » ou « totalement atteinte » dans 32% et 30% des cas respectivement. La meilleure amélioration a été observée pour le soulagement de la douleur (50%). Les patients ayant retenu ces objectifs étaient majoritairement tétraplégiques ou hémiplégiques.

8.1.3 Observatoire BOTULOSCOPE

Cet observatoire clinique et économique du traitement de la spasticité des membres par la toxine botulique a été mis en place dans le cadre du programme « soutien aux innovations thérapeutiques et couteuses » STIC par le ministère de la Santé.

Méthodologie :

Etude observationnelle d'une série consécutive de 704 patients (395 adultes et 309 enfants) avec une spasticité invalidante suivis pendant 12 mois.

Note : l'objectif des inclusions étaient initialement fixé à 430 enfants et 530 adultes pour que 70% des patients aient atteints après 12 mois l'objectif défini lors de la visite pré-injection.

Critères d'inclusion :

Patients relevant d'un traitement ciblé d'une spasticité invalidante :

- spasticité focale de l'enfant IMC de 2 à 16 ans (pied en équin),
- spasticité des membres supérieurs de l'adulte (> 16 ans) hémiplégique après AVC,
- autres spasticités focales invalidantes,

Dans le cadre d'une première injection ou d'une réinjection de BTX-A.

Recueil des données : un cahier d'observation spécifique a été créé pour chaque patient. Les données ont été recueillies de manière prospective par un ARC et saisies anonymement sur un site WEB sécurisé.

Analyse des données :

L'analyse des données enfant et adulte a été effectuée de manière distincte et en *per protocole*.

Analyse du bénéfice clinique : Avant la première injection, les objectifs de traitement ont été définis par les médecins et les patients et priorisés (objectif n°1 et suivants) ; ils ont ensuite été classés en trois thématiques : « aspects fonctionnels », « autonomie et qualité de vie et soin » et « prise en charge ».

L'amélioration des objectifs est définie par la médiane et les quartiles des scores obtenus sur l'EVA ; l'évaluation a porté en priorité sur l'objectif n°1 tel que défini par les médecins et leurs patients.

Traitements : sur les 509 injections, 68% ont été réalisées avec BOTOX et 32% avec DYSPORT. La dose moyenne injectée a été de $10,4 \pm 5$ U/kg avec BOTOX et $26,6 \pm 14$ U/kg avec DYSPORT.

Résultats :

(Cf. tableau 2, analyse en *per protocole*)

Sur les 282 patients inclus :

- 247/282 (88%) avaient une infirmité motrice cérébrale,
- 61/282 étaient hémiplégiques, 155/282 (55%) diplégiques et 63/282 (22%) quadriplégiques/triplégiques.

L'âge moyen était de 6,3 ± 2,8 ans (50% de plus de 6 ans).

Tableau 9 : Score d'amélioration de l'objectif n°1 évalué à 1, 3 et 12 mois sur EVA (médiane [Q1-Q3]).

Thématique de l'objectif	Après 1 mois	Après 3 mois	Après 12 mois
Aspects fonctionnels (n=209)	5 [3-7]	5 [3-7]	6 [4-8]
Autonomie et qualité de vie (n=32)	4 [0 -6]	5,85 [3-7]	6 [3-8]
Soins et prise en charge (n=26)	7 [5-8]	7,5 [5-8]	7,5 [3-8]

Après 12 mois de suivi, les aspects fonctionnels, l'autonomie et la qualité de vie ont été améliorés de 60% chez 50% des patients évalués ; les soins et la prise en charge ont été améliorés de 75%.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

08.2.1. Données provenant des études cliniques évaluant DYSPORT dans le traitement symptomatique local de la spasticité des membres chez l'enfant

Etude 094

Soixante et un pour cent (61% (20/33) des patients sous DYSPORT et 46% sous placebo ont eu au moins un événement indésirable sous traitement (Treatment Emergent Adverse Event - TEAE), considéré comme étant lié au traitement respectivement dans 24% (8/33) et 14% des cas (4/28) sous DYSPORT ou placebo. Aucun de ces événements n'a été d'intensité sévère.

Les événements indésirables considérés comme liés au traitement sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 10 : événements indésirables liés au traitement dans l'étude 094

Effectif :	DYSPORT (N=33) N* (%)	Placebo (N=28) n (%)
Tout TEAE	20 (60,6)	13 (46,4)
Faiblesse musculaire	3 (9,1)	0
Dysarthrie	2 (6,1)	0
Hypotonie	1 (3,0)	0
Incontinence urinaire	1 (3,0)	0
Troubles moteurs	0	1 (3,6)
Strabisme	0	1 (3,6)
Démarche anormale	1 (3,0)	0
Fatigue	1 (3,0)	0
Faiblesse	1 (3,0)	1 (3,6)
Dysphagie	1 (3,0)	1 (3,6)
Pollakiurie	1 (3,0)	0

N : nombre de patients ayant subi le TEAE.

Événements Indésirables à distance du site d'administration :

Dans l'étude pivot 094, 18% (6/33) des patients traités par DYSPORT ont eu 8 événements considérés d'intensité légère à modérée par l'investigateur pouvant être liés à la diffusion à distance de la toxine. Il s'agissait d'une dysphagie (2 cas), d'une dysarthrie (2 cas), d'une faiblesse musculaire (2 cas), d'une faiblesse (1 cas) et d'une hypotonie (1 cas).

Deux événements (dysarthrie et faiblesse musculaire) observés chez le même patient, 17 jours après l'injection ont été considérés comme graves et d'intensité légère à modérée par l'investigateur et ont conduit à la sortie de l'étude du patient.

Etude observationnelle 047

Les événements indésirables ont été collectés rétrospectivement chez 758 patients. Au total, 90 patients ont eu 174 événements indésirables dont 7% (12/174) d'intensité sévère.

Sachant qu'aucune évaluation du lien de causalité de ces événements n'a été réalisée au cours de l'étude, les plus fréquemment rapportés ont été :

- faiblesse musculaire localisée : 16/758 (2%) dont 2 cas sévères,
- incontinence urinaire : 10/758 (1%) dont 3 cas sévères,

Une analyse des effets indésirables (EI) a été faite en fonction de l'âge et de la dose injectée :

- Selon l'âge : les proportions d'enfants ayant rapporté des EI a été similaires dans différents sous-groupes d'âge au-delà de 2 ans (10% à 14%) :

Tableau 11 : Événements indésirables en fonction de l'âge dans l'étude 047

	Âge (années)				
	< 2	2 à 5	> 5 à 8	> 8 à 12	> 12
Total patients, N	31	261	213	149	103
Total traitements, n	51	596	395	283	268
Dose médiane, (U)	250	336	435	500	500
Dose médiane, U/kg	26	24	23	19	15
Événements indésirables, n	0	61	53	37	23
Patients avec EI, n (%)	0	26 (10)	30 (14)	20 (13)	14 (14)

N=nombre de patients de la population de sécurité ; n=nombre de traitements/EI/patients avec EI.

- Selon la dose injectée : la fréquence des EI a été la plus importante pour des doses injectées supérieures à 1 000 Unités (38% contre 7 à 13% dans les autres sous-groupes de doses) :

Tableau 12 : Événements indésirables en fonction de la dose totale (unité) dans l'étude 047

	< 250 U	>250-500 U	>500-750 U	>750-1000 U	>1000 U
Total Patients (n)	246	495	136	104	16
Total traitements (n)	400	826	189	145	27
Événements indésirables (n)	36	67	28	21	13
Patients avec EI, n (%)	18 (7)	40 (8)	18 (13)	11 (11)	6 (38)

- Selon les doses rapportées au poids de l'enfant : la fréquence des EI a été la plus augmentée pour des doses injectées de plus de 30 U/Kg. Par contre, elle a été similaire dans les différents sous-groupes de dose pour des doses allant jusqu'à 30 U/kg :

Tableau 13 : Événements indésirables en fonction de la dose (Unité/Kg) dans l'étude 047

	Dose (U/kg)				
	≤10	> 10 et ≤ 20	> 20 et ≤ 30	> 30 et ≤ 40	> 40
Total patients, N	124	274	373	148	33
Total traitements, n	181	415	530	208	43
Événements indésirables, n	22	35	45	39	10
Patient avec EI, n (%)	11 (9)	18 (7)	29 (8)	21 (14)	4 (12)

N=nombre de patients de la population de sécurité
n=nombre de traitements/EI/patients avec EI.

Il n'a pas été mis en évidence de fréquence accrue des EI chez les enfants ayant eu des injections multisites (32/417 patients ; 8%) comparativement aux enfants ayant reçu DYSPORT en un seul site (59/467 ; 13%).

Des effets Indésirables à distance du site d'administration ont été rapportés : chez 6% des enfants, (43/758) ont rapporté 76 EI. Parmi ces effets, les plus fréquents ont été : faiblesse musculaire (12% (9/76)), incontinence urinaire (10,5% (8/76)), somnolence (10,5% (8/76)) et fatigue (9% (7/76)). Le Syndrome pseudo grippal et l'asthénie ont chacun représenté 7% de ces EI (5/76). Aucun de ces EI n'a été considéré comme grave par l'investigateur.

Observatoire BOTULOSCOPE

Des événements indésirables ont été rapportés pour 35% (177/509) des injections de toxine botulinique A.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été :

- faiblesse : 72/177 (41%),
- douleurs : 67/177 (38%),
- énurésie : 18/177 (10%),
- chutes : 14/177 (8%)
- syndrome pseudo grippal : 9/177 (5%)
- troubles de la déglutition : 3/177 (2%).

Effets indésirables à distance du site d'administration :

- faiblesse généralisée : 72/93 (77%),
- énurésie : 18/93 (19%)
- troubles de la déglutition : 3/93 (4%).

Des chutes (14 cas) ont été rapportées comme possiblement liés à une manifestation localisée ou à distance de la faiblesse musculaire localisée.

08.2.2. Données de l'utilisation de DYSPORT en pédiatrie issues des PSUR

Durant une période de 18 ans (jusqu'au 30 septembre 2008), 137 cas concernant des enfants et médicalement confirmés (représentant 206 événements indésirables ont été notifié au laboratoire. Parmi eux, 52 ont été jugés sérieux.

Enfants traités par toxine botulinique pour une spasticité des membres inférieurs non liés à une paralysie cérébrale : 23 cas

L'âge moyen des enfants, rapporté pour 20 cas, était de 6 ans. La spasticité était associée à diverses pathologies : paraplégie spastique héréditaire, pied en équin, dystonies

Cinq cas ont été jugés sévères et possiblement dus à la toxine botulinique de type A sachant qu'un surdosage était rapporté pour quatre d'entre eux (> 30 U/kg). Il s'agissait des événements suivants : insuffisance respiratoire (chez un enfant trachéotomisé), hypotonie généralisée, faiblesse musculaire généralisée, faiblesse musculaire localisée au membre inférieur, dislocation de la hanche et strabisme. Aucun cas n'a conduit au décès de l'enfant

Cas concernant des enfants traités par toxine botulinique pour une spasticité des membres inférieurs associée à une paralysie cérébrale : 86 cas (128 EI dont 56 sérieux)

Parmi eux, 44/86 (51%) étaient possiblement due à la toxine botulinique. Les plus fréquents ont été : faiblesse musculaire (risque le plus fréquemment rapporté : 51 EI), asthénie, fièvre, ptose palpébrale, inefficacité et incontinence urinaire. Une posologie élevée était rapportée pour la majorité des effets indésirables survenant à distance du site d'injection avec, dans un tiers des cas, un contexte de surdosage.

08.2.3 Données issues du RCP

Dans la déformation dynamique du pied en équin chez les enfants ayant une infirmité motrice cérébrale, une évaluation fonctionnelle initiale précise doit être effectuée en milieu spécialisé. Elle permet :

- d'évaluer la pertinence de l'indication : spasticité prédominante ; absence de faiblesse musculaire parfois masquée par l'hypertonie. Cette faiblesse pourrait être aggravée par une injection de toxine botulinique ; absence de rétraction fixée importante ou de cicatrice post-chirurgicale rendant inutile une injection de toxine botulinique ;
- de déterminer les différentes composantes du traitement (kinésithérapie, port d'attelles...) ;

- d'adapter le traitement en fonction de l'évolution clinique.

Dans le traitement symptomatique local de la spasticité des membres inférieurs chez l'enfant à partir de 2 ans, les effets indésirables fréquents (≥ 100 et $< 1/10$) ont été : anomalie de la marche, asthénie, syndrome grippal, douleur au point d'injection, diarrhée, incontinence urinaire, faiblesse musculaire. Les blessures accidentelles dues à une chute et les anomalies de la marche peuvent être dues à une faiblesse excessive du muscle traité et/ou à une diffusion locale de DYSPOORT au niveau des autres muscles impliqués dans la marche et l'équilibre.

Des effets indésirables indépendants du site d'injection sont également mentionnés :

- Effets liés à la diffusion de la toxine à distance du site d'injection ont été très rarement rapportés (faiblesse musculaire excessive, dysphagie, pneumopathie d'inhalation, pouvant être fatales). Généralement, la dose utilisée dans ces cas était au-dessus de celle recommandée.
- Rares réactions allergiques générales (rash, érythème, prurit).
- Douleurs/brûlures au point d'injection.

La formation d'anticorps dirigés contre la toxine botulinique, et donc de résistance au traitement est aussi possible.

08.3 Résumé & discussion

Rappel des principaux résultats d'efficacité

Une étude randomisée a comparé DYSPOORT (dose entre 22,9 U/Kg et 32,7 U/Kg) au placebo, chez 61 enfants âgés de 18 mois à 10 ans, atteints de paralysie cérébrale avec une spasticité bilatérale des muscles adducteurs et un index de migration de Reimers $< 50\%$ (étude 094). A la 4^{ème} semaine suivant les injections la spasticité évaluée par la mesure de la distance genou-genou à vitesse rapide et de l'amplitude des mouvements de hanche a été réduite avec DYSPOORT par rapport au placebo mais la taille de l'effet est modeste. A la 12^{ème} semaine, seule la spasticité évaluée par la mesure de la distance genou-genou restait réduite avec DYSPOORT par rapport au placebo

Une étude observationnelle (047) sur 758 patients ayant reçu au total 1 594 injections de DYSPOORT a montré une réponse globale jugée bonne dans 82% des cas et une durée moyenne de réponse estimée à 19 semaines. Ces résultats suggèrent qu'en conditions réelles d'utilisation, DYSPOORT contribue à une amélioration fonctionnelle des enfants atteints de spasticité des membres inférieurs.

Un observatoire du traitement de la spasticité des membres par la toxine botulinique mis en place par le ministère de la Santé (BOTULOSCOPE), a inclus 282 enfants d'âge moyen de $6,3 \pm 2,8$ ans ayant reçu 509 injections de toxine botulinique (dont DYSPOORT 32% à dose moyenne $26,6 \pm 14$ U/kg). Après 12 mois de suivi, a été observée une amélioration de 60% des aspects fonctionnels de l'autonomie et de la qualité de vie chez 50% des patients et une amélioration de 75% des soins et la prise en charge.

Rappel des principaux résultats de tolérance

Dans les études cliniques, la plupart des effets indésirables liés au traitement ont été d'intensité légère à modérée. Les plus fréquents ont été anomalie de la marche, asthénie, syndrome grippal, douleur au point d'injection, chute, diarrhée, incontinence urinaire et faiblesse musculaire.

Des effets indésirables dus ou non à une diffusion de la toxine, parfois graves (troubles de la déglutition, faiblesse musculaire avec chute), sont aussi possibles. La fréquence des EI augmente avec la dose en particulier si elle est > 30 U/Kg Le respect de la posologie (dose administrée par injection, dose totale) est donc essentiel pour limiter ce risque.

La présence d'anticorps dirigés contre la toxine botulinique de type A peut réduire l'efficacité du traitement. En conséquence, par mesure de prudence, un intervalle minimal entre 2 séances d'injections doit être respecté :

Principaux points de discussion à propos des données

1) Critique méthodologique pour l'évaluation de la taille d'effet et du bénéfice clinique

Dans l'étude comparative 094, le choix du placebo comme comparateur (et non de BOTOX) est regrettable mais acceptable du fait du développement clinique concomitant de DYSPORT et de BOTOX.

Les critères principaux de jugement ne sont pas des critères appréciant directement la fonctionnalité des membres. Le critère « amplitude d'abduction de hanche est néanmoins pertinent dans la mesure où la spasticité des adducteurs du membre inférieur est responsable d'une luxation progressive de la hanche. La distance genou/genou n'est pas mesurée en pratique courante. Les différences observées en faveur de DYSPORT après une injection et en comparaison au placebo ont été faibles : 3,2 cm après 12 semaines pour la distance genou-genou et gain de 6° de l'amplitude des mouvements de la hanche après 4 semaines, la différence avec placebo étant non significative après 12 semaines. Il est difficile d'apprécier la portée de ces résultats, leur retentissement en termes fonctionnels n'étant pas évaluable.

Bien que l'étude observationnelle 047 ait concerné un nombre élevé de patients, ces résultats doivent être interprétés avec prudence notamment du fait de sa méthodologie rétrospective, non comparative et de la multiplicité des critères de jugement fonctionnels évalués. Ils ne permettent pas d'objectiver avec précision la taille d'effet de DYSPORT versus placebo ou versus BOTOX (de manière indirecte). Les effets observés peuvent être expliqués également par la prise en charge rééducative.

Au total, ces données semblent montrer un certain bénéfice clinique de DYSPORT à court terme sur la diminution de la spasticité musculaire sans l'objectiver avec précision.

2) Données manquantes

Une évaluation de l'efficacité clinique (objectifs fonctionnels, qualité de vie et morbidité) à long terme après plusieurs injections de DYSPORT manque.

Les volumes administrés de DYSPORT sont moindres que ceux de BOTOX, ce qui peut représenter un avantage chez l'enfant. Une comparaison entre BOTOX et DYSPORT permettrait d'établir s'il existe des différences en termes d'efficacité ou d'effets indésirables du fait des schémas posologiques différents de ces deux médicaments.

08.4 Programme d'études

Compte tenu de la survenue possible d'effets de la toxine botulinique à distance du muscle cible injecté, un plan de gestion de risques européen (PGR) a été mis en place pour toutes les spécialités pharmaceutiques contenant de la toxine botulinique (pays rapporteur : la Suède).

De plus, au niveau national, sont demandées par l'ANSM :

- la mise en place de documents d'information à destination des patients et des prescripteurs (documents non disponibles à la date de cet avis,)
- une étude d'utilisation (protocole en discussion).

09 STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Place de DYSPORT dans le traitement symptomatique local de la spasticité des membres inférieurs chez l'enfant⁶ :

La toxine botulinique A intramusculaire peut être utilisée en traitement de première intention de la spasticité localisée ou multifocales (accord professionnel). Elle représente un traitement local réversible et adaptable. Chez l'enfant, la plupart des résultats proviennent d'études concernant des patients ayant une paralysie cérébrale. Cependant, l'utilisation de la toxine botulinique peut être envisagée quelle que soit la pathologie en cause (Accord Afssaps Juin 2009), avec une indication plus symptomatique qu'étiologique.

Sachant que les toxines botuliques ne sont pas interchangeables entre elles et qu'il est recommandé de suivre le schéma thérapeutique mentionné dans l'AMM de chaque spécialité, chez l'enfant à partir de 2 ans, DYSPORT représente une alternative à BOTOX.

La toxine botulinique de type A (BOTOX, DYSPORT) doit être administrée par des médecins spécialistes ayant une expérience de son utilisation et dans cette indication. L'utilisation d'un carnet de suivi et d'une fiche d'information est recommandée. De plus, une traçabilité du produit injecté, du numéro de lot, de la dose totale et de la dose par muscle, ainsi que de la dilution est fortement recommandée.

Selon un rapport récent de l'agence d'évaluation des technologies de santé britannique (NICE) :
(« *Spasticity in children and young people with non-progressive brain disorders. Management of spasticity and co-existing motor disorders and their early musculoskeletal complications. Issued : July 2012.* ») :

Le traitement par la toxine botulinique de type A est à envisager :

- lorsque la spasticité localisée du membre inférieur entrave les fonctions motrices majeures, compromet les soins de rééducation et d'hygiène, cause de la douleur, perturbe le sommeil, est mal vécue par l'enfant (« *causing cosmetic concerns to the child or young person* »), ou empêche la mise en œuvre d'autres traitements, comme les orthèses et l'utilisation de l'équipement pour soutenir la posture
- en cas de lésion cérébrale acquise non évolutive si le déclenchement rapide de la spasticité entraîne des difficultés posturales ou fonctionnelles.

La toxine botulinique de type A peut être envisagée (« *Consider a trial of botulinum toxin type A treatment* ») en cas de spasticité avec dystonie focale à l'origine de troubles importants comme des difficultés posturales ou fonctionnelle et des douleurs. (« *spasticity in whom focal dystonia is causing serious problems, such as postural or functional difficulties or pain* »)

Elle doit être utilisée avec prudence en cas de trouble de la coagulation et chez les enfants atteints de spasticité généralisée ou ayant des contractures musculaires permanentes (« *fixed muscle contractures* ») ou des déformations osseuses prononcées (« *marked bony deformity* »)

En dehors de l'existence d'antécédents allergiques ou de la survenue d'effets indésirables lors d'une précédente administration (« *previous adverse reaction* »), elle n'est pas recommandée chez l'enfant en cas de faiblesse musculaire importante (« *severe muscle weakness* ») et en cas de traitement par aminoside en cours.

⁶ Recommandations de bonne pratique – Traitements médicamenteux de la spasticité – Afssaps, juin 2009 (mise à jour février 2011)

Considérant l'ensemble de ces données et informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ La spasticité constitue un handicap invalidant qui s'ajoute à celui de l'étiologie sous-jacente, peut altérer la qualité de vie et avoir des répercussions sociales et familiales importantes.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de la toxine botulinique de type A est modeste dans cette indication.
- ▶ Les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses et administrées par voie systémique. Il existe un besoin thérapeutique.
- ▶ Il s'agit d'un traitement médicamenteux de 1^{ère} intention à utiliser en complément de la kinésithérapie.

▶ Intérêt de santé publique :

Le fardeau de la spasticité tient au handicap fonctionnel et à la perte d'autonomie qu'elle engendre. Ses répercussions peuvent être également notables au niveau psychosocial et familial. Compte tenu de l'hétérogénéité des patients et du degré de handicap très variable du à la spasticité, le fardeau de santé publique peut être considéré comme modéré. Toutefois, il est faible dans la population plus restreinte concernée par l'indication de DYSPORT (enfants de 2 à 12 ans). La réduction des séquelles fonctionnelles et l'amélioration de la qualité des vie des personnes atteintes de déficiences, que celles ci soient liées au vieillissement, à des maladies chroniques, ou à des lésions d'origine périnatale ou traumatique, constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique - objectif 35, Plan d'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladie chronique). Cependant, les données disponibles sont insuffisantes pour quantifier l'impact attendu de DYSPORT sur l'amélioration de la capacité fonctionnelle et donc du handicap et sur l'amélioration de la qualité de vie des patients spastiques, même à court terme. Au vu des données de l'étude 094 et en absence d'étude versus comparateur actif, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de DYSPORT par rapport à BOTOX déjà disponible dans cette indication. La transposabilité des résultats de l'étude à la pratique clinique n'est pas assurée (une seule étude portant sur un nombre de patients limité, absence d'information sur la kinésithérapie associée, aucun patient français, durée limitée des études au regard d'un traitement à long terme). Par ailleurs, comme avec l'autre toxine botulinique de type A, ses performances sont dépendantes de l'existence d'une organisation multidisciplinaire médicale et paramédicale, de la formation et de l'expérience des cliniciens et d'un suivi personnalisé du patient.

Au vu de ces éléments et comme pour BOTOX, l'intérêt de santé publique de DYSPORT dans cette indication n'est pas quantifiable.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DYSPORT est important dans l'extension d'indication.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la nouvelle indication « *Traitement symptomatique local de la spasticité des membres inférieurs chez l'enfant à partir de 2 ans* » et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Pour rappel, la Commission a considéré que BOTOX (autre toxine botulinique de type A), apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité dans la prise en charge de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs chez l'enfant de 2 ans et plus. (Avis de la commission du 13/01/2010).

Sur la base des données disponibles, DYSPORT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à BOTOX dans le traitement symptomatique local de la spasticité des membres inférieurs chez l'enfant à partir de 2 ans.

010.3 Population cible

La population cible est représentée par les enfants de 2 ans et plus ayant une spasticité des membres inférieurs d'origines diverses (AVC, SEP, traumatismes crâniens, atteintes médullaires, paralysie cérébrale ...). Les données disponibles ne permettent pas d'estimer cette population cible.

Seule la population des patients avec déformation dynamique du pied en équin chez les enfants ayant une spasticité due à une infirmité motrice cérébrale est quantifiable en termes de population cible. Elle peut être estimée à partir des données suivantes.

Estimation

La population cible est constituée par les enfants nés avec une infirmité motrice cérébrale (IMC) et présentant une spasticité unilatérale ayant conduit à une déformation du pied en équin. L'incidence de l'infirmité motrice cérébrale (IMC) est estimée à 2 pour 1 000 naissances⁷. Selon les données de l'INSEE, environ 827 000 naissances ont été recensées en 2011. Ainsi, les enfants nés avec une IMC représentent environ 1 654 naissances par an.

Environ 85% de ces enfants ont une spasticité⁸. Le pied en équin correspond généralement à une atteinte unilatérale soit 35% des cas (avis d'expert), ce qui représente 492 enfants par an.

La durée de traitement recouvre la période de croissance estimée en moyenne à 10 ans.

Conclusion

Sur ces bases, la population cible de DYSPORT dans cette indication serait de l'ordre de 5 000 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► **Demandes particulières inhérentes à la prise en charge : néant.**

► **Demandes de données : néant.**

⁷ Cans Ch. et al. « Epidémiologie de la Paralysie Cérébrale », Motricité Cérébrale 2005; 26:51-58

⁸ Cans Ch. et al. « Epidémiologie de la Paralysie Cérébrale », Motricité Cérébrale 2005; 26:51-58.